(19) 世界知的所有権機関 国際事務局





(43) 国際公開日 2005 年11 月3 日 (03.11.2005)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 2005/102050 A1

(51) 国際特許分類⁷: A01N 43/38, 43/40, A61K 7/075, 7/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005768

(22) 国際出願日: 2004 年4 月22 日 (22.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本化薬 株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒102-8172 東京都 千代田区 富士見一丁目 1 1 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田辺 知嗣 (TANABE,Satoshi); 〒344-0062 埼玉県 春日部市 粕壁東 3-4-2 1-2 0 4 Saitama (JP). 堀田 博樹 (HOTTA,Hiroki) [JP/JP]; 〒338-0001 埼玉県 さいたま市中央区上落合 6-8-2 5 Saitama (JP). 戸谷 哲也 (TOYA,Tetsuya) [JP/JP]; 〒501-1131 岐阜県 岐阜市 黒野 1 2 8-1 8 Gifu (JP). 細田 勝彦 (HOSODA,Katsuhiko) [JP/JP]; 〒337-0015 埼玉県 さいたま市 見沼区蓮沼 2 7 6-5 Saitama (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FLEA CONTROL AGENT CONTAINING N-SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N 置換インドール誘導体を含有するノミ防除剤

(57) Abstract: Conventional control agents against fleas parasitic on animals do not have sufficient selective toxicity and are hence not safe for the animals to which the control agents are applied. The control agents are not always satisfactory also in control effect and quick-acting properties. Intensive studies were made on the insecticidal activity of N-substituted indole compounds against fleas and on the safety thereof for mammals including pets. As a result, it was found that an N-substituted indole derivative, e.g., 1-(3-chloro-5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-3-(dichlorofluoromethylthio)indole, 1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-3-(trifluoromethylthio)indole, has high insecticidal activity and quick-acting properties and is lowly toxic to mammals including pets.

(57)要約: 従来の動物に寄生するノミの防除剤は、適用生物に対して十分な選択毒性に基づく安全性を提供しているとは言えず、又その防除効果及び即効性の面に於いても必ずしも満足できるものではない。 N置換インドール化合物のノミに対する殺虫活性、及びペットを含む哺乳動物に対する安全性について鋭意検討を重ねた結果、N置換しインドール誘導体、例えば1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール又は1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(トリフルオロメチルチオ)インドールが高い殺虫活性と即効性を示し、「更にペットを含む哺乳類に対して毒性が低いことを見出した。



明細書

N置換インドール誘導体を含有するノミ防除剤

技術分野

5 本発明はN置換インドール誘導体を含有するノミ防除剤に関する。本 防除剤は特にイヌ、ネコ等の伴侶動物に寄生するノミの駆除に利用する ことができる。

背景技術

25

10 近年、公衆衛生の飛躍的な改善によりハ工等の衛生害虫発生率が大幅に減少したものの、依然として動物、特にヒト、伴侶動物(イヌ、ネコ等)等に寄生するノミが問題となっている。その防除のための薬剤として、有機リン系殺虫剤、カーバメート系殺虫剤、ピレスロイド系殺虫剤、IGR 剤と呼ばれる薬剤、クロロニコチニル系殺虫剤例えばイミダクロプリド、フェニルピラゾール系殺虫剤例えばフィプロニル(5ーアミノー1-(2,6-ジクロロー4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-((トリフルオロメチル)スルフィニル)-1H-ピラゾールー3ーカルボニトリル)等が使用されている。

一方、米国特許第 3290332 号公報及び特開昭 55-151505 号公報には、 20 N置換インドール誘導体を抗菌剤として用いることが記載されている。 特開平 6-92935 号公報には、N置換インドール誘導体をコナガ、ウン カ等の殺虫剤としての使用について記載されている。

又、特開 2000-26409 号公報においては、N-アリール/ヘテロアリール置換の複素環物質が記述されているが、インドール環の3位置換基は環状置換基のみである。

更に、米国特許第 5599774 号公報には、N置換インドール誘導体を除草剤として用いることが記載されている。

動物に寄生するノミの防除剤は、適用動物に対して十分な選択毒性に基づく安全性を提供しているとは言えず、その防除効果及び即効性の面

に於いても必ずしも満足できるものではない。例えばフィプロニルは劇物に分類されており、適用動物に対する安全性が懸念される。又、N置換インドール誘導体をノミ防除剤として伴侶動物等に適用する際に使い勝手のよい製剤も知られていなかった。

このような状況下、本願発明者らはN置換インドール化合物のノミに対する殺虫活性、及び哺乳動物に対する安全性について鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で表される化合物が高い殺虫活性と即効性を示し、更に哺乳類に対して毒性が低いことを見出し、本発明に至った。

10 発明の開示

5

15

20

すなわち本発明は、

(1) 一般式(I)

[式中、X は CH、N 又は C-ハロゲン原子を示し; Y は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基、ハロゲン原子、シアノ基又はニトロ基を示し; R1 はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基を示し; R2、R3 及び R4 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケ

ニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基、ニトロ基、シアナト基、チオシアナト基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基又は $S(0)_k$ R5 (ここで、k は 0、1 又は 2 を示し、R5 はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基を示す)を示し;m は 0、1 又は 2 を示し;n は 1、2、3 又は 4 を示す〕で表されるN置換インドール誘導体を含有することを特徴とするノミ防除剤、

5

- 10 (2) 一般式(I)のXがN又はC-ハロゲン原子;Yが水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルコキシル基、ハロゲン原子;R1がハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルキル基;R2、R3及びR4がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルキンル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルコキシル基;mが0、1又は2;nが1又は2である上記(1)記載のノミ防除剤、
- 20 (3) 一般式(I) の X が N 又は C-C1; Y がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基; R1 がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基; R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C3 アルキル基又はハロゲン原子; m が 0、1 又は 2: n が 1 である上記(1) 記載のノミ防除剤、
- 25 (4) 一般式(I) の化合物が1-(3-2)ロロー5-トリフルオロメ チルピリジンー2-イル) -3-(ジクロロフルオロメチルチオ) イン ドール、1-(2,6-ジクロロー4-トリフルオロメチルフェニル) -3-(ジクロロフルオロメチルチオ) インドール又は1-(2,6-ジクロロー4-トリフルオロメチルフェニル) -3-(トリフルオロメ

チルチオ)インドールである上記(1)記載のノミ防除剤、

(5)防除されるノミが伴侶動物に寄生するノミである上記(1) \sim (4) のいずれか1項に記載のノミ防除剤、

(6)上記(1) \sim (5)のいずれか1項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴とするノミ防除用シャンプー剤又はリンス剤、

(7)上記(1)~(5)のいずれか1項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴とするノミ防除用液化滴剤、 に関する。

10 発明の実施するための最良の形態

5

15

20

25

本発明のノミ防除剤は、上記一般式(I)のXがCH、N又はC-ハロゲ ン原子:Yが水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 ア ルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基、 ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原 子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基、ハロゲン原子、シア ノ基又はニトロ基; R1 がハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 ア ルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル 基: R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換さ れていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよ い C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 ア ルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子 で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子 で置換されていてもよい C1-C5 アシル基、ニトロ基、シアナト基、チオ シアナト基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル 基又は S(0), R5 (ここで、k は 0、1 又は 2 を示し、R5 はハロゲン原子で 置換されていてもよい C1-C5 アルキル基を示す); mが 0、1 又は 2; nが 1、2、3 又は 4 で表される N 置換インドール誘導体を含有することを特 徴とする。

本発明におけるハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、

ヨウ素原子を示すが、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子が好ましい。 又、複数のハロゲン原子を置換基に含む場合には、それらは同一でも異 なっていてもよい。

本発明に使用される一般式(I)の X としては、CH、N 又は C-ハロゲン原子が挙げられるが、特に好ましくは、N 又は C-Cl である。

5

10

25

本発明に使用される一般式(I)のYにおけるC1-C5アルキル基としては、直鎖又は分岐鎖のC1-C5のアルキル基が挙げられ、具体例としては例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等である。ハロゲン原子で置換されているC1-C5アルキル基の具体例としては、クロロメチル基、ジクロロメチル基、ジクロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、クロロジフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

本発明に使用される一般式(I)のYにおけるC2-C5アルケニル基としては例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられ、ハロゲン原子で置換されているC2-C5アルケニル基としては例えばフルオロビニル基、クロロビニル基、トリクロロビニル基、3,3,3-トリフルオロプロペニル基、2-ブロモ-2-ブテニル基、パーフルオロ-2-メチル-2-ペンテニル基等が挙げられる。

20 本発明に使用される一般式(I)のYにおけるC2-C5アルキニル基としては例えばエチニル基、プロピニル基等が挙げられ、ハロゲン原子で置換されているC2-C5アルキニル基としては例えばクロロエチニル基、クロロプロピニル基等が挙げられる。

本発明に使用される一般式(I)のYにおけるC1-C5アルコキシル基としては、直鎖又は分岐鎖のC1-C5アルコキシル基が挙げられ、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基及びtert-ブトキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子で置換されているC1-C5アルコキシル基の具体例としてはクロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ジクロロフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキ

シ基、トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

一般式(I)のYとして好ましくは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルコキシル基又はハロゲン原子であり、特に好ましくはハロゲン原子又はハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C3アルキル基であり、更に好ましくは、塩素原子、臭素原子又はトリフルオロメチル基である。

5

15

20

25

本発明に使用される一般式(I)の R1 におけるハロゲン原子で置換 10 されていてもよい C1-C5 アルキル基としては、上記 Y における C1-C5 ア ルキル基及びハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルキル基と同様な 基が挙げられ、具体例も同様である。

本発明に使用される一般式(I)の R1 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基としては、上記 Y における C1-C5 アルコキシル基及びハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルコキシル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

一般式(I)の R1 として好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基であり、特に好ましくはハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基であり、具体的にはトリフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、クロロジフルオロメチル基、トリクロロメチル基である。

本発明に使用される一般式(I)のR2、R3及びR4におけるハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C5アルキル基としては、上記YにおけるC1-C5アルキル基及びハロゲン原子で置換されているC1-C5アルキル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

本発明に使用される一般式(I)の R2、R3 及び R4 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケニル基としては、上記 Y における C2-C5 アルケニル基及びハロゲン原子で置換されている C2-C5 アルケニル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

本発明に使用される一般式(I)のR2、R3及びR4におけるハロゲン原子で置換されていてもよいC2-C5アルキニル基としては、上記YにおけるC2-C5アルキニル基及びハロゲン原子で置換されているC2-C5アルキニル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

5 本発明に使用される一般式(I)の R2、R3 及び R4 におけるハロゲン 原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基としては、 例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカル ボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル基等が挙げられる。

10 本発明に使用される一般式(I)の R2、R3 及び R4 におけるハロゲン 原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基としては、例えばホルミル 基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレ リル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル 基、3,3,3-トリフルオロプロピオニル基等が挙げられる。

15

20

25

本発明に使用される一般式(I)の R2、R3 及び R4 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基としては、上記 Y における C1-C5 アルコキシル基及びハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルコキシル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。

本発明に使用される一般式(I)の R2、R3 及び R4 において $S(0)_k$ R5 の R5 におけるハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基としては、上記 Y における C1-C5 アルキル基及びハロゲン原子で置換されている C1-C5 アルキル基と同様な基が挙げられ、具体例も同様である。なお、k は 0、1 又は 2 を取り得る。

一般式(I)の R2 として好ましくは、水素原子、無置換の C1-C5 アルキル基又はハロゲン原子であり、特に好ましくは水素原子又はメチル基である。

一般式(I)の R3 として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基、ハロゲン原子、シアノ基であり、特に好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メ

トキシ基、シアノ基である。又その置換位置についてはインドール環の 4位、5位又は6位が好ましく、その中で5位が特に好ましい。

一般式(I)の R4 として好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基であり、特に好ましくは塩素原子、フッ素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基である。本発明に使用される一般式(I)のmとしては 0、1 又は 2 を取り得るが、0 又は 2 が好ましい。

5

10

15

20

25

本発明に使用される一般式(I)のnとしては1、2、3又は4のいずれかを取り得るが、1又は2が好ましく、特に1が好ましい。

本発明のノミ防除剤に使用される一般式(I)の化合物としては、1 - (3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ) インドール、1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメ チルチオ) - 5 - フルオロインドール、1 - (3 - クロロ - 5 - トリフ ルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチ オ) -2-メチルインドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフル オロメチルフェニル) -3-(ジクロロフルオロメチルチオ) インドー ル、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3 - (トリフルオロメチルチオ) インドール等が挙げられ,特に好ましく は、1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) -3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジ クロロー4ートリフルオロメチルフェニル)-3-(ジクロロフルオロ メチルチオ) インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロ メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチルチオ)インドールが挙げ られる。

上記一般式(I)の化合物をノミ防除剤として用いる場合、N置換インドール誘導体のみをそのまま用いてもよいが、寄生虫をより簡便且つ効果的に防除するために、液化滴剤、液剤、噴霧剤、泡状製剤、錠剤、

顆粒剤、細粒剤、粉剤、カプセル剤、注射剤、座剤、チュアブル剤等の 剤型での使用法、シャンプー剤やリンス剤に混合しての使用法、首輪に 仕込んだ使用法、飼料と混合しての使用法等殺寄生虫剤として許容され る多様な態様で、適用生物体の全体又は部分へ投与することが好ましい。 中でも液化滴剤、シャンプー剤又はリンス剤が特に好ましい。

5

10

15

20

25

とができる。

例えば液化滴剤は、N置換インドール誘導体 0.1~20 重量部及び、グリコール又はグリコールモノアルキルエーテル 10~95 重量部含有する液状の皮膚投与剤であり、必要により適宜他の成分を含有させることができる。他の成分としては例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、炭酸プロピレン、N-メチル-2-ピロリドン、水等のグリコール又はグリコールモノアルキルエーテルと容易に混和する液状担体が挙げられる。該液化滴剤は通常スポットオン処理又はポアオン処理等の局所処理法により動物へ適用され、これにより外部寄生虫を効率的に防除するこ

スポットオン処理法は動物体の肩甲骨背部の皮膚等に液状の外部寄生虫防除剤を滴下することにより、外部寄生虫を防除する方法である。 ポアオン処理法は動物の背中線に沿って液状の外部寄生虫防除剤を 注ぎ、次いで本防除剤が体表に広がることにより、外部寄生虫を防除す る方法である。

本防除剤の動物への適用量は例えば、組成物として通常 0.001 ml/kg $\sim 10 ml/kg$ であり、N置換インドール誘導体量としては $0.1 mg/kg \sim 3000 mg/kg$ である。

又、例えば噴霧剤は、N置換インドール誘導体 0.1~20 重量部、グリコール類又はグリコールモノアルキルエーテル類、アルコール類及び界面活性剤を 10~95 重量部含有する液状の外部寄生虫防除剤であるが、必要により適宜、他の成分を含有し得る。例えば、グリコール類又はグリコールモノアルキルエーテル類としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール等を例示することができ、アル

9

コール類としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコール等を例示することができる。界面活性剤としては、高級アルコール硫酸ナトリウム、ステアリルメチルアンモニウムクロライド、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ラウリルベタイン等の陰イオン系界面活性剤、陽イオン系界面活性剤、両性イオン系界面活性剤があげられる。本防除剤の動物への施用量は適用する動物あたり、組成物として通常 0.01ml/kg~10ml/kg 程度、N置換インドール誘導体量として、0.1mg/kg~3000mg/kg 程度である。

5

10

15

20

25

カプセル剤、丸剤又は錠剤は、N置換インドール誘導体を適当に小分けし、希釈剤又はキャリアーと混合し、更に澱粉、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム等のような崩壊剤及び/又は結合剤を加え、必要に応じて打錠することによって調製可能である。

注射剤は、無菌溶液としての調製が必要であるが、これには他の物質、例えばその溶液を血液と等張にさせるのに十分な塩又はブドウ糖が含まれていてもよい。使用可能な液体キャリアーには、ごま油等の植物油、トリアセチン等のようなグリセリド、安息香酸ベンジル、ミリスチン酸イソプロピル及びプロピレングリコールの脂肪酸誘導体等のようなエステルと共に、ピロリドン、グリセロールホルマール等のような有機溶媒も含まれる。この製剤は上記液体キャリアー中に活性成分を例えば0.01~10 重量%含むように、溶解又は懸濁させることによって調製される。

又、シャンプー剤又はリンス剤に混合して使用する方法としては、市販のシャンプー剤又はリンス剤にN置換インドール誘導体を 0.01~10%、好ましくは 0.1~2%含ませて調製することもできる。又、動物用に通常用いられるシャンプー剤又はリンス剤の成分とN置換インドール誘導体からなる専用シャンプー剤又はリンス剤を調製することもでき、N置換インドール誘導体の濃度としては、0.01~10%程度、好ましくは 0.1~2%程度である。具体的には、例えばN置換インドール誘導体、許容される溶媒、溶解補助剤又は乳化剤、洗剤又はトリートメント剤、

水等により調製される。更に、芳香剤、増粘剤又は粘度調節剤、pH調整剤等を含んでもよい。許容される溶媒として、グリコール又はグリコールモノアルキルエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類等が例示される。

その他の製剤についても、一般的に知られている界面活性剤、希釈剤、添加剤、安定剤等の、組成物の調製に必要とされる成分を加えてつくることができる。

又、本発明のノミ防除剤は動物の餌と一緒に投与することも可能で、 10 そのために濃縮した餌へ添加した物又はプレミックスを調製すること もできる。

5

15

20

25

本発明のノミ防除剤は他の殺虫剤、殺線虫剤、他の殺ノミ剤、更には共力剤等と混合・併用することもできる。これらの例としては、例えばダイアジノンや DDVP (2,2-Dichlorovinyl-0,0-dimethylphosphate) 等の有機リン系化合物、カルボスルファン等のカーバメート系化合物、シクロプロトリン、エトフェンプロクス、アレスリン、パーメスリン等のピレスロイド系化合物、イミダクロプリド等のクロロニコチニル系化合物、フィプロニル等のフェニルピラゾール系化合物、ルフェヌロン等のベンゾイルウレア系化合物、メトプレン、ピリプロキシフェン等の効若ホルモン類似化合物、クロマフェノジド、テブフェノジド等のヒドラジン系化合物、ミルベマイシン、イベルメクチン、モキシデクチン、セラメクチン等のマクロライド系化合物、その他ブプロフェジン、アザディラクチン等との使用が挙げられる。

上記製剤の投与方法については、各々の製剤において行われている通常の方法にて実施することができ、その投与量としては、副作用がなくノミの防除に効果が発揮される量であれば特に限定されないが、通常 $0.01 \, \text{mg/kg} \sim 3000 \, \text{mg/kg}$ 程度であり、好ましくは $0.1 \, \text{mg/kg} \sim 1500 \, \text{mg/kg}$ 程度であり、特に好ましくは $1 \, \text{mg/kg} \sim 500 \, \text{mg/kg}$ 程度である。

本発明のノミ防除剤の投与間隔は、その有効成分が投与生物に有効量

残留し、目的とする効果を十分発揮できる期間から設定すればよく、生物種、試用化合物、製剤型によって異なる。例えば液化滴剤ではおおよそ投与間隔は1ヶ月から1年程であり、好ましくは1ヶ月から6ヶ月であり、特に好ましくは1ヶ月から3ヶ月である。

本発明のノミ防除剤の適用できるノミは、哺乳動物に寄生するノミであれば特に限定されないが、特に伴侶動物に寄生するノミが挙げられる。 具体的にはヒトノミ (Pulex irritans)、イヌノミ (Ctenocephalides canis)、ネコノミ (Ctenocephalides felis)、ネズミノミ等である。

伴侶動物 (コンパニオンアニマル) とは、通常、家庭で飼育されるイ 10 ヌ、ネコ、ハムスター、うさぎ等のことである。

次に本発明に使用される上記一般式(I)で表される化合物の代表例を表1に示す。

表 1

5

	NO.	X	Y	m	R 1	R 2	R3	R4	n
15	1	N	CF3	0	CC12F	H	Н	C 1	1
	2	N	CF3	0	CC12F	H	5-F	C 1	1
	3	N	CF3	0	CC12F	H	5-C1	C 1	1
	4	N	CF3	0	CC12F	H	5-Br	C 1	1
	5	N	CF3	0	CC12F	H	5-0CH3	C 1	1
20	6	N	CF3	0	CC12F	H	5-CN	C 1	1
	7	N	CF3	0	CC12F	H	4-C1	C 1	1
	8	N	CF3	0	CC12F	H	6-C1	C 1	1
	9	N	CF3	. 0	CF3	H	H	C 1	1
	10	N	CF3	0	CF3	H	5-C1	C 1	1
25	11	N	CF3	0	CC13	H	H	C 1	1
	12	N	CF3	0	CC13	H	5-C1	C 1	1
	13	N	C 1	0	CC12F	H	H	C 1	1
	14	N	CF3	0	CC12F	СНЗ	H	C 1	1
	15	· N	CF3	1	CC12F	Н	Н	C 1	1

	16	N	CF3	2	CC12F	H	H	C 1	1
	17	CC1	CF3	0	CC12F	H	H	C 1	1
	18	CC1	CF3	0	CC12F	H	5-F	C 1	1
	19	CC1	CF3	0	CC12F	Н	5-C1	C 1	1
5	20	CC1	CF3	0	CC12F	Н	5-Br	C 1	1
	21	CCl	CF3	0	CC12F	H	5-0CH3	C 1	1
	22	CC1	CF3	0	CC12F	H	5-CN	C 1	1
	23	CCI	CF3	0	CC12F	H	4-C1	C 1	1
	24	CC1	CF3	0	CC12F	Н	6-C1	C 1	1
10	25	CC1	CF3	0	CF3	Н	H	C 1	1
	26	CC1	CF3	0	CF3	Н	5-C1	C 1	1
	27	CC1	CF3	0	CC13	Н	Н	C 1	1
	28	CC1	CF3	0	CC13	Н	5-C1	C 1	1
	29	CC1	C 1	0	CC12F	H	Н	C 1	1
15	30	CC1	CF3	0	CC12F	CH3	Н	C 1	1
	31	CC1	CF3	1	CC12F	Н	Н	C 1	1
	32	CC1	CF3	2	CC12F	H	Н	C 1	1

実施例

20 以下にN置換インドール誘導体を用いたノミの防除効果と乳剤、液化 滴剤、シャンプー剤・リンス剤を実施例として示すが、本願発明はこの 実施例に限定されるものではない。

実施例1 乳剤

25 ジメチルスルホキサシド 85 重量部、キシレン 85 重量部、ニューカル ゲン 900 (竹本油脂社製) 20 重量部を混合溶解した。この混合溶液 90 重量部に表 1 の No. 17 又は No. 25 の化合物 10 量部を混合し乳剤とした。

実施例 2 液化滴剤

ジエチレングリコールモノエチルエーテル 75 重量部、エタノール 15 重量部を混合溶解した。この混合溶液 80 重量部に No.17 又は No.25 の 化合物 20 量部を混合し 20% 液化滴剤とした。同様に 10%、30% 液化滴剤も調製された。

5

実施例3 シャンプー剤・リンス剤

市販のイヌ用又はネコ用シャンプー又はリンスに表 1 の No. 25 の化合物を 1%加え、十分に攪拌し均一にする。このようにしてノミ防除用シャンプー剤又はノミ防除用リンス剤を得る。

10

15

実施例4 N置換インドール誘導体のネコノミに対する効果(1)

20

表 2

	化合物	(mg/tube)	3 時間後(KD)	1日後(死亡率)	2日後(死亡率)
	1	1	80	100	100
		0.1	0	100	100
25		0.01	0	70	100
		0.001	0	10	40
					•
	2	1	0	100	100
		0.1	0	100	100

		0.01	0	10	50
		0.001	0	0	0
		• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •			
	3	1	0	50	90
5		0.1	0	40	70
		0.01	0	10	20
		0.001	0	20	20
	14	1	0	100	100
10		0.1	0	100	100
		0.01	0	50	100
		0.001	0	20	30
	17	1	50	100	100
15		0.1	0	100	100
		0.01	0	70	100
		0.001	0	10	40
	19	1	0	100	100
20		0.1	0	60	100
		0.01	0	30	90
	25	1	100	90	100
		0.1	10	100	100
25		0.01	0	70	100
		0.001	0	0	30
	3 2	1	0	100	100
		0.1	. 0	30	100

		0.01	0	0	20
		0.001	0	0	0
	フィプロニル	1	0	100	100
5		0.1	0	. 100	100
		0.01	0	20	90
		0.001	0	20	20
	対照		0	0	0

10

表2の結果より、化合物 No.1、No.17 及び No.25 の N 置換インドール 誘導体は、0.01mg という低濃度で1日後にはネコノミの死亡率 70%を示 したことは、N 置換インドール誘導体の高い殺虫活性と即効性を表して いる。

15

20

実施例 5 N置換インドール誘導体のネコノミに対する効果 (2)

化合物 No.17 及びフィプロニルを液化滴剤製剤基材(ジエチレングリコールモノエチルエーテル 75 重量部とエタノール 15 重量部の混合液)に 10%になるように溶解し、1日前にネコノミ 30 匹を寄生させたネコの背甲部にその溶解溶液を 0.5ml 滴下した。滴下後、8時間後までは2時間毎にネコ体上より落下したノミを数え累積落下率を算出し、更に24時間後に落下したノミを数え1日後までの累積落下率を算出した。又、滴下2日後にノミ取りグシを用いてネコ体上の生存ノミ数を数えた。試験結果を表3に示す。

25

表 3

累積落下率(%)

化合物2時間後 4時間後 6時間後 8時間後 24時間後17. 0153747100

フィプロニル 0 3 20 27 90

表3の結果より、化合物 No.17 は、速効的にネコ体上よりノミを落下させる効力を示した。なお、落下後のノミは数時間以内に死亡した。一方、対照として用いたフィプロニルを滴下したネコの体上に24時間後、3匹の死亡したノミが認められた。

実施例 6 N置換インドール誘導体のネコノミに対する効果 (3)

化合物 No.17 を液化滴剤製剤基材 (ジエチレングリコールモノエチル 10 エーテル 75 重量部とエタノール 15 重量部の混合液) に 10%になるように溶解し、ネコの背甲部にその溶解溶液を 0.5ml 滴下した。滴下後、所定週後にネコノミ成虫 3 0 匹をネコ体上に寄生させた。寄生後 2 日目にノミ取りグシを用いてネコ体上の生存ノミ数を数えた。試験結果を表 4 に示す。

15

5

表 4

投与後の週間数	1	2	4	6	8
寄生後2日目の					
生存ノミ数(匹)	0	0	0	6	1 3

20

表4の結果より、化合物 No.17 は4週間後までノミを完全に死亡させ、 6週間後に30匹中6匹、8週間後に13匹のノミの生存が認められた。 即ち、No.17の残効性は6週間程度あり、長期間であった。

25 試験例1 N置換インドール誘導体のマウスに対する毒性試験

表 1 の化合物又はフィプロニルをオリーブ油に所定濃度になるように溶解し、ゾンデを用いて std:ddy 系雄マウスの胃内に直接投与した。投与薬量は 30 mg/kg、100 mg/kg とした。投与 3 時間後、1、7、14 日後に生死を観察した。表 1 の化合物 No.14、17 及び 25 について試験結果を

表5に示す。

表 5

累積死亡率(死亡数・供試数)

5	化合物	投与量(mg/kg)	3時間後	1日後	7日後	14日後
	14	30	0/5	0/5	0/5	0/5
		100	0/5	0/5	0/5	0/5
			•			
	17	30	0/5	0/5	0/5	0/5
10		100	0/5	0/5	0/5	0/5
	25	30	0/5	0/5	0/5	0/5
		100	0/5	0/5	0/5	0/5
15	フィプロニ	ニノレ 30	0/5	1/5	1/5	1/5
		100	1/5	5/5	5/5	5/5

表5の結果より、本試験は、N置換インドール誘導体がマウスに対し 低毒性であることを示している。

20

試験例2 N置換インドール誘導体のネコに対する毒性試験

化合物No.17を液化滴剤製剤基材(ジエチレングリコールモノエチルエーテル75重量部とエタノール15重量部の混合液)に10%、20%、30%になるように溶解し、ネコの背甲部にその溶解溶液を0.5mlスポットオン滴下した。滴下後、ネコの臨床症状を観察した。試験結果を表6に示す。

表 6

化合物

滴下濃度(%)

臨床症状

1 7	1 0	所見は認められなかった
	2 0	所見は認められなかった
	3 0	所見は認められなかった

5 表6の結果より、化合物 No.17の10、20、30%液化滴剤用溶液のスポットオン滴下による異常所見は認められず、薬剤の影響は認められなかった。このことは、化合物 No.17 がネコに対しても低毒性であることを示している。

10 産業上の利用可能性

本発明のN置換インドール誘導体を含有するノミ防除剤は、動物に寄生するノミに防除効果を有し、特に最近、ネコ以外にも寄生宿主を広げているネコノミに強い防除効果を示すことは伴侶動物等のノミ防除において優れた防除効果と即効性を持つことを示唆する。即効性を示すことは、ノミが仲介する病気等の動物体への感染が起き辛いことを意味する。又、本発明のノミ防除剤はペットを含む哺乳類に対し低毒性であるという高い有用性も備えている。更に、乳剤、液化滴剤やシャンプー剤・リンス剤にすることにより使い勝手のよいノミ防除剤を提供する。

請 求 の 範 囲

1. 一般式(I)

5

10

15

20

「式中、XはCH、N又はC-ハロゲン原子を示し;Yは水素原子、ハロゲ ン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換 されていてもよい C2-C5 アルケニル基、ハロゲン原子で置換されていて もよい C2-C5 アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基、ハロゲン原子、シアノ基又は二トロ基を示し;R1 はハ ロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基又はハロゲン原子 で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基を示し; R2、R3 及び R4 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルケ ニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C2-C5 アルキニル基、ハ ロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されてい てもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されてい てもよい C1-C5 アシル基、ニトロ基、シアナト基、チオシアナト基、ハ ロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基又は S(0),R5 (ここで、k は 0、1 又は 2 を示し、R5 はハロゲン原子で置換されてい てもよい C1-C5 アルキル基を示す) を示し;m は 0、1 又は 2 を示し;n は1、2、3又は4を示す]で表されるN置換インドール誘導体を含有す ることを特徴とするノミ防除剤。

2. 一般式(I)のXがN又はC-ハロゲン原子;Yが水素原子、ハロゲ

ン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基又はハロゲン原子; R1 がハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基; R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アシル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C5 アルコキシル基; m が 0、1 又は 2; n が 1 又は 2 である請求項1 記載のノミ防除剤。

- 3. 一般式(I)の X が N 又は C-C1; Y がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基; R1 がハロゲン原子で置換されている C1-C3 アルキル基; R2、R3 及び R4 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C3 アルキル基又はハロゲン原子; m が 0、1 又は 2; n が 1 である請求項 1 記載のノミ防除剤。
- 4. 一般式(I)の化合物が1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(ジクロロフルオロメチルチオ)インドール又は1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(トリフルオロメチクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-(トリフルオロメチカリティンドールである請求項1記載のノミ防除剤。
 - 5. 防除されるノミが伴侶動物に寄生するノミである請求項1~4のいずれか1項に記載のノミ防除剤。
 - 6. 請求項1~5のいずれか1項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴とするノミ防除用シャンプー剤又はリンス剤。
- 25 7. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のノミ防除剤を含むことを特徴 とするノミ防除用液化滴剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A01N43/38, 43/40,						
According to International Patent Classification (IP	C) or to both national cl	lassification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A01N43/38, 43/40, A61K7/075, 7/08//C11D3/48						
Documentation searched other than minimum documentation searched other than minimum documentation details are consulted during the internation	·					
Electrome data base consulted during the internation	nai search (name of data	a base and, where practicable, search te	rms useu)			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVE	VANT .					
		priate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
X JP 2003-146810 A 21 May, 2003 (21.0 Full text (Family: none)		u Co., Ltd.),	1-7			
Further documents are listed in the continuation	on of Box C.	See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after filing date "L" document which may throw doubts on priority clacited to establish the publication date of another special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibited the priority date claimed Date of the actual completion of the international season of the actual completion of the actual completion of the actual completion of th	r the international "X im(s) or which is citation or other "Y tion or other means date but later than "& arch D	date and not in conflict with the applicathe principle or theory underlying the interest document of particular relevance; the classifier document with one or more other such being obvious to a person skilled in the document member of the same patent far ate of mailing of the international search 03 August, 2004 (03)	ation but cited to understand evention laimed invention cannot be dered to involve an inventive laimed invention cannot be step when the document is documents, such combination art armily			
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		uthorized officer elephone No.				
						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))		· · · · · · · · · · · · · · · · ·						
Int. Cl ⁷ A01N43/38, 43/40, A61K	Int. Cl ⁷ A01N43/38, 43/40, A61K7/075, 7/08 //C11D3/48							
D ===+2 /- 2 / DBF								
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))								
脚型で17 7 (成分や人員が1 (国内が1177) (TIO) /								
Int. Cl ⁷ A01N43/38, 43/40, A61K7/075, 7/08 //C11D3/48								
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		······································						
国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、	調査に使用した用語)							
C. 関連すると認められる文献								
引用文献の	、たは、フの間はより数元のまこ	関連する						
カテゴリー* 引用文献名 及び一部の箇所が関連すると		請求の範囲の番号						
X JP 2003-146810 A		1-7						
2003.05.21,全文(ファミ	ミリーなし							
↓ ·								
·	· ·							
		•						
		<u></u>						
□ C欄の続きにも文献が列挙されている。	□ パテントファミリーに関する別	紙を参照。						
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献							
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す	「T」国際出願日又は優先日後に公表さ							
	出願と矛盾するものではなく、多の理解のために引用するもの	後明の原理又は理論						
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの	の理解のために引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当	当該文献のみで発明						
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行	の新規性又は進歩性がないと考え							
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以								
文献 (理由を付す) 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 よって進歩性がないと考えられるもの								
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 「&」同一パテントファミリー文献								
国際調査を完了した日 12.07.2004	国際調査報告の発送日 03.8.20	004						
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官(権限のある職員)	4H 3235						
日本国特許庁(ISA/JP)	吉住 和之							
郵便番号100-8915	(新野花日: 00 0F01 1101	内伯 0 4 4 3						
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101	アコが来 3441						